

• 药物安全与合理应用 •

冠心病 PCI 手术患者抑酸药物的选用分析

杜 瑜¹, 王 淼², 潘金水³

(厦门大学附属中山医院 1 药学部 2 呼吸内科 3 消化内科 厦门 361004)

[摘要] 目的:通过对中山医院(以下简称我院)冠心病经皮冠状动脉支架手术(percutaneous coronary interventions, PCI)患者应用抑酸药物的情况进行分析,为临床合理用药提供参考。方法:抽查我院 179 例进行了 PCI 手术患者的病例,统计其抑酸药物的使用品种、给药方案、药物更换及合并用药等。结果:调查病例中有 87.71% 的患者应用了抑酸药物预防上消化道出血(upper gastrointestinal, UGI),平均使用天数为 (10.39 ± 8.59) d; 主要选择的抑酸药物为雷贝拉唑、泮托拉唑和法莫替丁;联合使用药物最多的是铝碳酸镁。结论:对于接受双联抗血小板治疗的 PCI 手术患者,目前尚缺乏指南来指导其科学地预防 UGI,因此需要更进一步的临床研究来保障其用药安全,促进抑酸药物在该类患者中的合理应用。

[关键词] 冠心病; 经皮冠脉支架植入术; 抑酸药物; 质子泵抑制剂; 上消化道出血; 合理用药

[中图分类号] R972 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2013)08-0975-05

Analysis of acid-suppressive drug choice after PCI in patients with coronary heart diseases

DU Yu¹, WANG Miao², PAN Jin-shui³

(1 Department of Pharmacy, 2 Department of Respiratory, 3 Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361004, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the acid-suppressive drug use after percutaneous coronary interventions (PCI) in patients with coronary heart diseases in Zhongshan Hospital, so as to provide references for their rational use. **Methods:** Totally 179 medical records of the patients having received PCI were reviewed. Their varieties, dosing regimens, drug replacement and concomitant medications of acid-suppressive drugs were surveyed. **Results:** Acid-suppressive drugs were used in 87.71% patients during the treatment, and the average use duration of each patient was (10.39 ± 8.59) d. Rabeprazole, pantoprazole and famotidine were the most used acid-suppressive drugs. Hydrotalcite was the most used drug in combination with other drugs. **Conclusion:** There is no guidelines for the scientific prevention of UGI in patients receiving double antiplatelet therapy after PCI, therefore, the further clinical research is necessary to ensure the safe and rational use of acid-suppressive drugs.

[Key words] coronary heart disease; percutaneous coronary interventions; acid-suppressive drugs; proton pump inhibitors; upper gastrointestinal bleeding; reasonable drug use

PCI 是冠心病尤其是急性冠脉综合征有效的治疗方法。根据 2007 年美国心脏病学会/美国心脏病学会(ACC/AHA)指南建议,对行 PCI 手术患者需给予阿司匹林及氯吡格雷双联抗血小板治疗。

大量临床实践发现,双联抗血小板治疗虽降低缺血性心血管事件(cardiovascular events, CV)的发生率,却增加出血性并发症,尤其是 UGI 发生的可能性。因此需要选用相应的药物预防 UGI。目前普遍认为质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)对双联抗血小板引起的 UGI 出血能起到明显的保护作用,而 H₂ 受体抑制剂的预防作用较弱,但 PPI

[作者简介] 杜瑜,女,硕士,主管药师,主要从事临床药学研究。联系电话:(0592)2993022, E-mail: duyuxm@126.com。

却可能增加 CV 的风险。因此近年来国内外研究者一直就双联或单联的抗血小板药物和抑酸药物尤其是 PPI 之间的药物相互作用进行了理论和临床的研究,但尚未在该问题上达成共识,所以尚不能为同时接受两类药物的冠心病 PCI 手术患者提供可靠依据。为此,我们对我院 2011 年 179 份冠心病 PCI 手术患者的抑酸药物选用进行了调查研究,主要就其药物品种、给药方案、药物更换、合并用药及合理应用等问题进行了探讨,以期今后的研究提供参考。

资料与方法

1 资料来源

抽取我院 2011 年 179 例进行了 PCI 手术的住院患者病历。

2 方法

设计冠心病 PCI 手术患者抑酸药物使用调查情况表,主要包括:① 患者基本情况:病历号、性别、年龄、诊断、入出院时间、吸烟史、家族史、手术日期等。② 用药情况:包括抑酸药、胃黏膜保护剂、抗

血小板药、抗凝药等。③ 其他情况:血常规、肝肾功能、合并用药的危险因素等。每份病历逐项填写调查表内容,经核实后统一录入 Excel 表进行统计。

结 果

1 患者情况

1.1 基本情况 纳入该类住院患者有效病例 179 例,其中男性 150 例(83.80%),女性 29 例(16.20%);患者平均年龄(65.48 ± 7.07 岁),最小者 26 岁,最大者 90 岁;患者平均住院时间为(12.6 ± 2.83) d,最短者 3 d,最长者 92 d;有吸烟史者 114 例(63.69%),平均吸烟(30.53 ± 7.07) 年。有家族冠心病史者 7 例。合并高血压 108 例,合并糖尿病 63 例,合并高脂血症 42 例。

1.2 消化道出血危险因素情况 通常我们把年龄 >65 岁,有溃疡或消化道出血史,存在幽门螺杆菌感染,阿司匹林剂量较大或接受双联抗血小板治疗,合用抗凝药、NSAID 等列为消化道出血高危因素^[1]。根据此次调查所有病例的实际情况,将其消化道出血的高危因素情况分类见表 1。

表 1 消化道出血危险因素

危险因素	年龄 >65 岁	有溃疡或消化道出血史	接受双联抗血小板治疗	合用抗凝药	合用 NSAID
例数	95	7	179	83	5
比例/%	53.07	3.91	100.00	46.37	2.79

所占比例是指分别占调查总例数的比例

2 用药情况

2.1 抑酸药物使用基本情况 在调查的所有病例中,有 22 份病例没有选用抑酸药物治疗(其中单独使用铝碳酸镁的 13 份,没有使用任何预防消化道出血药物的 9 份),157 份选用了不同的抑酸药物进行

治疗。其中选用 1 种抑酸药物治疗的有 132 例,2 种的 22 例,3 种的 3 例。具体选用的药物品种见表 2。平均使用抑酸药(10.39 ± 8.59) d,最长 63 d,最短 2 d,使用抑酸药总时间占住院总时间的 80.23%。

表 2 抑酸药物使用情况统计表

药 品	用法	例数	总用量/mg	DDD/mg	DDDs	DDDs 排序	总用药天数	DUI
雷贝拉唑	po	70	7 510	10	751	1	751	1
泮托拉唑	po	43	13 520	40	338	3	315	1.07
泮托拉唑	iv	49	13 040	40	326	4	297	1.10
奥美拉唑	po	5	1 960	20	98	5	73	1.34
埃索美拉唑	po	4	1 560	30	52	6	54	0.96
兰索拉唑	po	4	1 560	30	52	6	43	1.21
法莫替丁	po	43	14 520	40	363	2	363	1
雷尼替丁	po	1	2 100	300	7	7	7	1



2.2 抑酸药物更换药物的情况 157 例使用抑酸药物的病历中更换抑酸药物品种的有 25 例,占总数的 15.92%。主要为 3 种形式的更换:由 H_2 受体阻断剂更换为质子泵抑制剂;由质子泵抑制剂更换为 H_2 受体阻断剂;质子泵抑制剂品种的互换。更换药物的主要原因有 3 种:① 病情需要。② 药物品种选择优化。③ 经济条件。

2.3 抑酸药物合并用药情况 抑酸药物合并用药情况是指合并使用预防消化道出血的药物的情况。157 例使用抑酸药物的病历中联合用药 133 例,占

使用病例总数的 84.71%,平均联合用药(8.35 ± 2.83) d。133 例均联合使用铝碳酸镁,其中有 3 例有部分时间联合磷酸铝凝胶。

2.4 抑酸药物的给药方案 因为此次调查的病例均是实施 PCI 手术的冠心病患者,服用抑酸药物主要是预防上消化道出血,有个别病例涉及治疗用药。从调查情况看,有 3 种药物仅使用 1 种治疗方案:雷贝拉唑、法莫替丁、雷尼替丁。另外 4 种药物使用了 2 种以上的治疗方案,具体的治疗方案见表 3。

表 3 抑酸药物给药方案情况表

药品名称	给药方案(例数)		
	第 1 种	第 2 种	第 3 种
雷贝拉唑肠溶片	10 mg qd po(70)	—	—
泮托拉唑肠溶片	40 mg qd po(41)	40 mg bid po(3)	—
泮托拉唑粉针	40 mg qd iv(49)	40 mg bid iv(5)	40 mg q8h iv(1)
奥美拉唑肠溶胶囊	20 mg qd po(3)	20 mg bid po(1)	40 mg qd po(1)
埃索美拉唑肠溶片	20 mg qd po(3)	20 mg bid po(1)	—
兰索拉唑胶囊	30 mg qd po(2)	30 mg bid po(2)	—
法莫替丁片	20 mg bid po(43)	—	—
雷尼替丁胶囊	150 mg bid po(1)	—	—

讨 论

1 患者基本特点分析

该类患者具有较典型的生理病理特征:性别上呈显著差异,男性远多于女性;年龄层次集中在 65 岁以上的人群;有较长的吸烟史;常常合并有高血压、高血脂、高血糖的“三高”疾病;常常存在消化道出血高危因素,尤其是高龄、联合使用抗血小板治疗、合用抗凝药物是大部分冠心病患者难以避免的危险因素。

2 抑酸药物应用分析

2.1 抑酸药物的品种选择 本次调查结果显示,预防方案中对 PPI 的选用远多于 H_2 受体阻断剂,这与 PCI 治疗指南中推荐药物相符合。但是 PPI 与氯吡格雷合用所产生的问题一直是近几年国内外专家争论的焦点。瑞典学者 Li 等^[2]首次体外试验表明,5 种 PPI 均可竞争性抑制 *CYP2C19*,且以奥美拉唑、兰索拉唑作用最强,埃索美拉唑、泮托拉唑次之,雷贝拉唑最弱,但是雷贝拉唑的硫醚代谢物对 *CYP2C19* 的抑制作用强。之后各国研究者进行大量的临床试验,但是由于各种研究的研究方法、选择标准、观察

指标以及手段不同,导致了结果有较大的差异:Tentzeris 等^[3]和 Sarafoff 等^[4]研究表明,氯吡格雷和阿司匹林合用时,PPI 与氯吡格雷之间无临床意义的药物相互作用;而 Siriswangvat 等^[5]的研究得出相反结论。在 PPI 与氯吡格雷相互作用的研究中发现,PPI 之间并不具有类效应,奥美拉唑对氯吡格雷影响显著^[6],兰索拉唑亦有影响^[7],泮托拉唑和埃索美拉唑并不影响氯吡格雷的作用^[8-9],雷贝拉唑理论上不影响氯吡格雷,但临床结果与之相反^[9]。新近引人瞩目的观点是,Furuta 等^[10]研究认为,PPI 对氯吡格雷的影响与患者的 *CYP2C19* 基因多态性密切相关,快代谢型患者 PPI 对氯吡格雷的抗血小板聚集作用影响显著,慢代谢型无明显影响。基于目前的研究结果,导致国内及国际上还没有一个统一的指南来指导如何在需长期服用氯吡格雷抗血小板治疗患者中使用 PPI 预防干预胃肠道损伤。但从文献资料中可以看出的是:氯吡格雷与 PPI 有潜在的药物相互作用,且影响因素较多,需综合考虑。从表 2 的信息中反映,我院的 PCI 手术患者选用最多的 PPI 是雷贝拉唑和泮托拉唑,医生应有权衡其对氯吡格雷代谢的影响来保障患者

用药相对安全。

在抑酸药物的选择上,值得关注的一个品种是 H_2 受体阻断剂法莫替丁,其使用病例数在本次调查药物中排名第3。虽然 H_2 受体阻断剂的抑酸效果不如 PPI,但其在双联抗血小板治疗的基础上使用不影响氯吡格雷代谢,权衡风险和效益,患者如不用 PPI,可选用 H_2 受体阻断剂。更重要的一点是,对于低收入患者人群, H_2 受体阻断剂具有明显经济学优势。

2.2 抑酸药物的更换情况 在所有病例中,更换抑酸药物品种的例数占 1/6,更换原因基本合理。虽然抑酸药物的互换不造成严重后果,但是有个别案例在整个治疗过程中出现 3 种或以上抑酸药物互换预防,反映治疗方案缺乏对患者情况的正确评估,治疗方案需进一步优化。

2.3 抑酸药物的使用疗程 从抑酸药物使用基本情况看,接近 90% 的病例应用了抑酸药物,抑酸药物的使用时间占住院时间 80% 以上。目前国内外指南均推荐在接受双联抗血小板治疗时需预防上消化道出血,而冠心病患者在接受 PCI 手术后是长期接受双联抗血小板治疗,这意味着患者在相当长的一段时间还需继续服用抑酸药物,尤其是抑酸作用较强的 PPI。而对于如此长疗程的抑酸治疗,从消化科的角度来看,该类患者绝大多数并无泌酸问题,只因服用抗血小板药物而长期应用 PPI,这会导致胃酸功能全部被抑制,胃蛋白酶活性丧失,胃肠功能紊乱^[1]。所以 PCI 手术患者接受双联抗血小板和抑酸药物治疗的疗程均应该有严格的控制。

2.4 抑酸药物的给药方案 表 3 的资料显示,当抑酸药物作为预防用药时,给药方案相对固定,一般选择口服给药途径,仅泮托拉唑有静脉给药的途径,而且绝大多数的方案选择一日一次的给药频率。在泮托拉唑静脉给药的病例中,大部分是因为医生在紧急实施 PCI 手术时,短时冲击使用大剂量氯吡格雷,认为静脉给药能迅速起预防作用。但 PPI 静脉给药的适应症一般是在口服治疗效果不佳或是危重症患者不宜口服才采用,所以能口服的患者尽量避免静脉给药。另外表 2 资料显示泮托拉唑、奥美拉唑、兰索拉唑 DUI 值大于 1,结合每个药物的给药方案看,有个例使用抑酸药物的频率超过 qd,这些病例中使用 PPI 往往兼具治疗和预防双重作用,同时调查例数偏少,影响了药物的 DUI 值。但有 1 例泮托拉唑的给药方案为 40 mg, q8h, iv,有超出药品说明书使

用剂量范畴。

2.5 抑酸药物的合并用药 在预防消化道出血的用药方面,铝碳酸镁是调查病例中与抑酸药物合并最多的药物,有部分病例甚至单独用作预防用药。铝碳酸镁是近年来临床广泛应用的一种新型胃黏膜保护剂,它具有独特的网状结构,既能中和胃酸,修复和保护胃黏膜,还能抑制胃蛋白酶活性等。胃黏膜保护剂一般较抑酸剂而言,损伤性较小,适宜长期应用。早期试验已证实铝碳酸镁治疗 NSAIDs 胃黏膜损伤有效率可达约 90%。鉴于铝碳酸镁等胃黏膜保护剂和 H_2 受体阻断剂一样,在与氯吡格雷合用上具有同样的优势地位——不干预氯吡格雷的代谢,所以有学者提出胃黏膜保护剂和 H_2 受体阻断剂两药联用来替代 PPI,但效果是否具有优势尚缺乏大规模的临床研究。至于 PPI 与铝碳酸镁的联用组合是否比单用 PPI 优势亦缺乏临床论证。在本项调查中,已有联合使用法莫替丁和铝碳酸镁以及 PPI 与铝碳酸镁组合的治疗方案。所以我们认为,胃黏膜保护剂对消化道出血的预防有一定疗效,在需长期应用抗血小板药物的人群中可以考虑加用或单用,但对于含铝的制剂,长期使用会导致患者大脑记忆力的改变,因此应选择适当的疗程。

综合以上分析认为,在目前国际上尚未形成具体的指导意见之前,对于 PCI 手术患者在接受抗血小板治疗和预防消化道并发症治疗方面,除全面评估每位患者的个体生理病理、甚至基因型特点外,更需要客观评价应用药物的适应症、药动学、药效学、药物相互作用、不良反应、药物经济学等特性,然后因人、因病制定给药方案,这样才能达到既降低 CV 的风险,又减少 UGI 发生的预期,使患者从个体化治疗中获益。

[参 考 文 献]

- [1] 周桂坤,郭敏,邹阳春. 双联抗血小板治疗并高危消化道出血的临床用药[J]. 中国心血管病研究 2010 8(2): 154-156.
- [2] LI XQ, ANDERSSON TB, AHLSTR MM *et al.* Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole on human cytochrome P450 activities[J]. *Drug Metab Dispos* 2004 32(8): 821-827.
- [3] TENTZERIS I, JARAI R, FARHAN S *et al.* Impact of concomitant treatment with proton pump inhibitors and clopidogrel on clinical outcome in patients after coronary stent implantation[J]. *Thromb Haemost* 2010 104(6): 1211-1218.

(下转第 982 页)



林钠他唑巴坦钠、哌拉西林舒巴坦钠、磺苄西林钠、头孢西丁钠、头孢地嗪钠、舒巴坦钠、夫西地酸钠、环磷腺苷葡胺、依替米星氯化钠等) 这些药物对于骨瓜提取物 ADR 的发生究竟起了多大的作用不得而知。

1.4 发生时间与临床表现因素 ADR 在给药 30 min 内发生的有 11 例, 占 55%, 且均为过敏反应, 其中有 4 例在用药 30 s 即发生, 有 2 例严重的过敏性休克。提示静脉滴注给药初期, 要密切观察患者病情变化, 一旦发生不适, 应立即停药, 并报告医生, 监测生命体征, 必要时给予氧气吸入等对症处理。此外, 资料显示, 皮肤及附件损害如皮疹、瘙痒等以及肝酶升高等 ADR 多出现在连续用药 1~3 d (20%) 及连续用药 8 d 以后 (25%), 提示在整个疗程期间都要做好安全性监测, 以便发现问题及时救治。

2 临床合理使用建议

① 用前询问患者药物过敏史, 过敏体质者慎用, 对本品过敏者禁用, 严重肾功能不全者禁用。考虑到老年人机体功能下降, 且耐受力差, 建议不宜使用, 若使用, 不建议使用到最大剂量, 可采用特异性脱敏疗法^[10], 即改变抗原进入人体的途径, 诱导产生 IgG, 后者与变应原结合, 阻断其与 IgE 结合, 以达到防治的目的。② 医护人员应仔细阅读药品说明书, 严格按照说明书的适应症、用法用量使用, 选择合适的溶媒, 严禁超剂量; 掌握疗程, 坚持中病即止, 防止长期用药。③ 输注前 15 min 应加强观察和巡视, 一旦出现过敏症状, 则应立即停药或给予适当的

救治措施, 以防发生严重 ADR, 危害患者生命。

④ 静脉滴注给药时, 宜单独使用输注, 不宜与其他药物同时滴注; 滴注时速度应缓慢, 一般可控制在 30 滴·min⁻¹。⑤ 在使用该药时应备有抢救措施, 应常备地塞米松、维生素 C 针、葡萄糖酸钙针、肾上腺素针、多巴胺针、50% 葡萄糖注射液等抗过敏、抗休克药物。应常备吸氧设备, 以防不测。

[参 考 文 献]

- [1] 陈晓波, 李丽. 骨瓜提取物注射液促进骨折愈合的疗效观察[J]. 中国药业, 2011, 20(3): 73-74.
- [2] 李慧, 刘顺良, 尹晓飞. 骨瓜提取物注射液促进骨折愈合的临床观察[J]. 药物流行病学杂志, 2008, 17(6): 360-361, 376.
- [3] 王计良. 骨瓜提取物注射液辅助治疗胫腓骨中下段骨折 87 例临床分析[J]. 山西医药杂志, 2011, 40(9): 922-923.
- [4] 薛玲. 骨瓜提取物注射液临床疗效观察[J]. 西北药学杂志, 2008, 23(3): 174.
- [5] 孙毅伟, 齐洋. 注射用骨瓜提取物临床应用综述[J]. 黑龙江医药, 2011, 24(4): 611-613.
- [6] 孔飞, 郭良君, 谭兴起. 注射用骨瓜提取物致全身过敏反应一例[J]. 药物流行病学杂志, 2011, 20(12): 661-662.
- [7] 邓利娟, 梁成罡, 范慧红. 几种多组分生化药注射剂降压物质的探讨[J]. 中国药事, 2010, 24(6): 546-549.
- [8] 李廷谦. 中药注射剂不良反应及临床合理用药[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 111-115.
- [9] 陆敏. 中药注射剂不良反应因素及预防[J]. 吉林中医药, 2010, 30(7): 622-623.
- [10] 左晖. 注射用骨瓜提取物致速发型超敏反应 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2009, 26(8): 653.

编辑: 夏海波/接受日期: 2012-09-01

(上接第 978 页)

- [4] SARAFOFF SIBBING D, SONNTAG U *et al.* Risk of drug-eluting stent thrombosis in patients receiving proton pump inhibitors[J]. *Thromb Haemost* 2010, 104(3): 626-632.
- [5] SIRISWANGVAT S, SANSANAYUDH N, NATHISUWAN S *et al.* Comparison between the effect of omeprazole and rabeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel[J]. *Circ J* 2010, 74(10): 2187-2192.
- [6] GILARD M, ARNAUD B, CORNIFY JC *et al.* Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized double-blind OCLA (Omeprazole CLOpidogrel Aspirin) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(3): 256-2260.
- [7] SMALL DS, FARRID NA, PAYNE CD. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacody-

namics of prasugrel and clopidogrel[J]. *Clin Pharmacol* 2008, 48(4): 475-484.

- [8] SILLER-MATULA JM, SPIEL AO, LANG IM. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel[J]. *Am Heart J* 2009, 157(1): 148.
- [9] JUURLINK DN, GOMES T, KO DT, *et al.* A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel[J]. *CMA J* 2009, 180(7): 713-718.
- [10] FURUTA T, IWAKI T, UMEMURA K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(3): 383-392.

编辑: 夏海波/接受日期: 2012-11-01

